

# Antipszichotikumok és rhabdomyolízis. A magas szérumban kreatin-kináz érték differenciáldiagnosztikája és klinikai jelentősége a pszichiátriai gyakorlatban

175

Vörös Viktor, Osváth Péter, Fekete Sándor, Tényi Tamás

Pécsi Tudományegyetem, Pszichiátriai és Pszichoterápiás Klinika, Pécs

**Összefoglalás:** *Bevezetés:* Gyakran észlelhető emelkedett szérumban kreatin-kináz érték a mindennapi pszichiátriai klinikai gyakorlat során. Habár az esetek nagy részében az emelkedés jóindulatú és átmeneti jelenség, rendkívül fontos ezek felismerése és megfelelő kezelése. A szerzők három esetbemutató kapcsán foglalják össze a magas kreatin-kináz érték és a rhabdomyolízis klinikai jelentőségét a pszichiátriai gyakorlatban, kiemelve az antipszichotikumok szerepét. *Módszerek:* Irodalmi áttekintés és esetbemutatók.

*Eredmények:* A pszichiátriai betegellátás során észlelhető magas kreatin-kináz érték etiológiáját tekintik át a szerzők, hangsúlyozva az antipszichotikumok szerepét, majd a patomechanizmus és a klinikai kép rövid bemutatása után a differenciáldiagnosztikai problémákat vázolják. Ezt követően a klinikai kórlefolyást, az esetleges szövődeményeket és a prognosztikai tényezőket, valamint a kezelési és prevenciósi lehetőségeket tekintik át. A szerzők bemutatják továbbá a rhabdomyolízis és a neuroleptikus malignus szindróma elkülönítésének lehetőségeit. Ezt követően egy, a mindennapi pszichiátriai klinikai gyakorlatban is jól alkalmazható rövid, praktikus útmutatót ismeretnek, mely az emelkedett szérumban kreatin-kináz aktivitás észlelésekor segít a helyes differenciáldiagnosztikában és a kezelés megtervezésében. *Következtetés:* Az irodalmi adatok és az esetek alapján a szerzők a mindennapi sürgősségi pszichiátriai gyakorlat során jelentkező magas kreatin-kináz érték esetében alkalmazható klinikai algoritmust mutatnak be. Emelkedett kreatin-kináz érték észlelése esetén a legfontosabb és leggyakoribb etiológiai tényezők (gyógyszerek, alkohol, fizikai okok, kardiális eredet) és differenciáldiagnosztikai szempontok (rhabdomyolízis, neuroleptikus malignus szindróma, akut koronária szindróma) alapos átgondolása szükséges. Tünetileg forszirozott diurézis ajánlott magas kreatin-kináz érték esetén. Megállapítják, hogy antipszichotikum beállításakor panaszmentes páciensekben rutinszerű kreatin-kináz érték monitorizálás nem szükséges, de izompanaszok megjelenése esetén a kreatin-kináz érték vizsgálata és monitorozása javasolt. Mivel az esetek egy részében a kreatin-kináz emelkedés és a rhabdomyolízis rekurrens, így az adott gyógyszer elhagyása javasolt. Az antipszichotikum-váltás csökkenti a kórkép újbóli kialakulásának valószínűségét. A lehetséges szövődemények ismerete, monitorozása és a prevenció kiemelt jelentőségű a súlyos klinikai szövődemények kialakulásának megelőzése céljából.

**Kulcsszavak:** kreatin-kináz rhabdomyolízis; neuroleptikus malignus szindróma; antipszichotikumok; útmutató

**Summary:** *Introduction:* Elevated serum CK levels often occur in everyday psychiatric clinical practice. Although the majority of cases are benign and temporary, it is important to recognize and treat these conditions.

*Method:* Review of the literature and case reports.

*Results:* The authors discuss the etiology, the clinical significance and the management of elevated serum creatine-kinase levels in psychiatric in-patient practice, focusing on antipsychotic-induced rhabdomyolysis. The authors also compare the pathogenesis, the clinical features and the treatment of neuroleptic malignant syndrome and rhabdomyolysis. A brief, practical guideline is introduced, which may help clinicians in the differential diagnosis and in the management of patients with elevated serum creatine kinase activity in emergent psychiatric practice.

*Conclusion:* The most common etiologic factors (prescription drugs, alcohol, physical reasons, cardiac etiology) and clinical syndromes (rhabdomyolysis, neuroleptic malignant syndrome, acute coronary syndrome) should be considered, when elevated creatine kinase levels are encountered in psychiatric in-patients. Routine creatine kinase measurements in asymptomatic patients on antipsychotic medications are not recommended, but patients should be carefully followed for the development of rhabdomyolysis, when muscular symptoms arise. Cautiously challenging patients with another antipsychotic after an antipsychotic-induced rhabdomyolysis is recommended to decrease the possibility of recurrence. Careful monitoring of symptoms and potential complications is critical in order to avoid devastating clinical consequences.

**Key words:** creatine kinase; rhabdomyolysis; neuroleptic malignant syndrome; antipsychotics; guideline

### 1. Bevezetés

A mindennapi pszichiátriai ellátás során gyakran észleljük a szérumban  *kreatin-kináz (CK)* értékének emelkedését, hiszen számos ok miatt növekedhet a szérumban CK aktivitás a pszichiátriai betegek körében (1. táblázat, 2. táblázat) (1). A CK emelkedés etiológiájának felderítése rendkívül fontos, mert néhány esetben súlyos, akut, életet veszélyeztető állapot állhat a háttérben (mint például az akut koronária szindróma [ACS], vagy a neuroleptikus malignus szindróma [NMS]), ugyanakkor krónikus kórfolyamatok

fennállását is jelezheti (például neuromuszkuláris betegségek). Más esetekben, a vérben felszaporodó CK érték vezethet olyan súlyos klinikai szövődményekhez, mint az akut veseelégtelenség. Mindazonáltal az esetek jelentős részében benignus, átmeneti állapotról (például valamilyen izomsérülést követően) van szó, mely legtöbbször csupán monitorizálást, illetve tüneti terápiát igényel. A fizikai okok mellett a CK emelkedés leggyakoribb oka az alkoholabúzus (2), illetve a gyógyszer indukálta  *rhabdomiolízis (RML)* (1. táblázat) (1). Tanulmányunkban az emelkedett szérumban CK érték klinikai jelentősé-

176

#### 1. táblázat

Az emelkedett szérumban kreatin-kináz érték leggyakoribb lehetséges okai pszichiátriai osztályon kezelt betegekben

- Emelkedett CK érték normál CK-MB frakcióval (emelkedett CK-MM: vázizom eredetű)
  - Intramuszkuláris injekció (akut, depo)
  - Fizikai rögzítés (veszélyeztető magatartás, immobilizációs nyomásos ischémia)
  - Fizikai trauma (elesés, dulakodás, verekedés)
  - Extrém fizikai aktivitás (mánia, delírium, pszichomotoros izgalom)
  - Grand mal típusú rosszullét (alkohol/benzodiazepin megvonás, epilepszia)
  - Metabolikus eltérések és azok korrekciója (hiponatrémia)
  - Toxikus állapotok (alkohol, illegális drogok)
  - Gyógyszer okozta
    - Pszichiátriai gyógyszerek (antipszichotikumok, antidepresszívumok, lítium)
    - Nem-pszichiátriai gyógyszerek (statinok, béta-blokkolók)
- Emelkedett CK érték megnövekedett CK-MB frakcióval (emelkedett CK-MB: szívizom eredetű)
  - Akut koronária szindróma

#### 2. táblázat

Az emelkedett szérumban kreatin-kináz érték egyéb, ritkább lehetséges okai pszichiátriai osztályon kezelt betegekben

- Hőexpozíció
  - Fagyás
  - Égés
- Fizikailag megterhelő állapotok
  - Posztoperatív állapotok, szepszis
  - Terhesség, szülés utáni állapot
  - Reanimáció után
- Központi idegrendszeri betegségek (CK-BB)
  - Agyi infarktus, vérzés
  - Meningitisz, encefalitisz
  - Epilepszia
- Izombetegségek
  - Szerzett (izomrostszakadás, polimiozitisz, dermatomiozitisz)
  - Veleszületett (izomdisztrófiák, McLeod miopátia, Marinesco-Sjögren szindróma)
  - Rhabdomiolízis
- Gastroenterológiai betegségek
  - Nekrotizáló pankreatitisz
  - Akut májsejt nekrozis
- Malignómák
- Endokrinológiai betegségek
  - Tireotoxikus krízis
  - Hipotireózis
  - Hipoparatiroidizmus
  - Addison-kór
- Infektológiai betegségek
  - Coxsackie-B vírus
  - Trichinózis
- Vaszkuláris betegségek
  - Artériás elzáródás
  - Artériás embolizáció
- Toxikus állapotok

gét, kialakulásának okait, lefolyását, klinikai képét, differenciáldiagnosztikáját, kezelését és megelőzésének lehetőségeit tekintjük át, kiemelt figyelmet szentelve az *antipszichotikum (AP) indukálta rhabdomyolízis* jelentőségének. Az irodalmi adatokat a sürgősségi pszichiátriai gyakorlatunkból származó három eset rövid bemutatásával illusztráljuk.

## 2. Módszerek

A különböző tudományos adatbázisok (Medline, Web of Science, ScienceDirect, Psycinfo) témára vonatkozó *közleményeit* tekintettük át. A „kreatin-kináz, rhabdomyolízis, antipszichotikum” keresési kulcsszavakat alkalmazva 22 közleményt találtunk, ezekből 10 publikáció volt releváns a keresett téma szempontjából, ezeket részletesen is feldolgoztuk. A 2007-ben klinikánkon kezelt páciensek dokumentációit áttanulmányozva három olyan *esetet* találtunk, melyek témánk szempontjából figyelmet érdemelnek, ezeket az esetismertetés fejezetben tárgyaljuk. Mindezek alapján a mindennapi sürgősségi pszichiátriai ellátás során is eredményesen alkalmazható klinikai algoritmust dolgoztunk ki, mely segítséget nyújthat a magas kreatin-kináz

érték háttérében álló tényezők felismerésében és kezelésében (1. ábra).

## 3. Eredmények

### 3.1. Fogalmi meghatározások

Bevezetésként néhány alapvető definíció tisztázása szükséges, így röviden áttekintjük a CK enzim élettani szerepét, a rhabdomyolízis (RML), a neuroleptikus malignus szindróma (NMS) és a szerotonin szindróma (SS) fogalmát, kiemelt figyelmet fordítva az antipszichotikumoknak az említett kórállapotok kialakulásában betöltött szerepére.

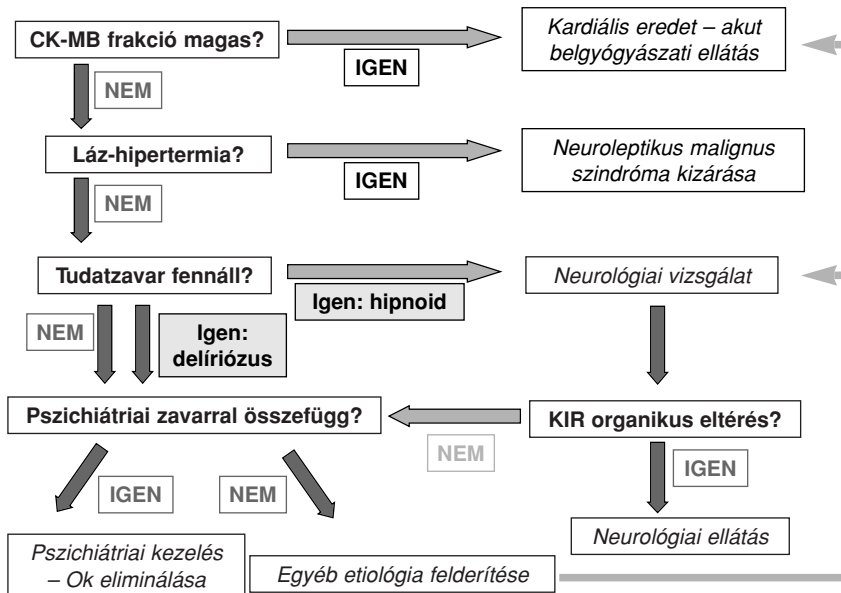
A *kreatin-kináz* (CK) a megfelelő izomműködéshez, izomkontrakcióhoz szükséges enzim, mely a citoplazmában, illetve a mitokondriumban fordul elő. Izoenzimei a CK-MM (vázizom eredetű; az össz CK érték körülbelül 96%-a), a CK-MB (szív eredetű; kevesebb, mint 6%), illetve a CK-BB (agyi eredetű). Az enzim az  $ATP + K^+ \rightarrow ADP + K^+P$  reverzibilis folyamat katalizálását végzi. Normál értéke laboratóriumfüggő, általában férfiakban  $< 70$  U/l, nőkben  $< 80$  U/l. Eltérés esetén általában 48 óra ágynyugalom után szükséges kontrollja, hiszen az intenzív izom-

működés jelentősen befolyásolja a szérumban CK aktivitást. Alacsony lehet az értéke ágynyugalom során, hipertireózisban, valamint szteroid kezelés mellett. A szérumban CK aktivitás emelkedésének leggyakoribb okait az 1. és a 2. számú táblázatban foglaltuk össze.

A *rhabdomyolízis* (RML) akut izomnekrozis, melynek során az izomelemek az érpályába jutnak. Oka leggyakrabban toxikus (gyógyszerek, alkohol),

### 1. ábra

Klinikai algoritmus az emelkedett szérumban kreatin-kináz érték differenciáldiagnosztikájához és ellátásához a sürgősségi pszichiátriai gyakorlatban



illetve az extrém fizikai aktivitás. A gyógyszerek közül az antipszichotikumok, a koleszterincsökkentők, a zidovudin, a kolhicin, a szelektív szerotonin visszavétel gátló (SSRI) készítmények, illetve a lítium szedése során fordul elő leggyakrabban (1). Legjellemzőbb tünetei a szérum CK aktivitás emelkedése (néha extrém magas is lehet), az izompanaszok (fájdalom, gyengeség, fáradékonyság, de súlyos rigiditás, vagy disztónia nélkül) és a hőemelkedés (de nem hipertermia). Az esetek 80%-a férfiakban alakul ki, a kórkép 10%-ban rekurrens. Patomechanizmusának alapja a perifériás 5-HT<sub>2</sub> receptor blokádnak. Leggyakoribb következménye a mioglobulinuria (MGU), mely akut veseelégtelenségbe torkollhat (az esetek 15–30%-ában) (1). Kórlefolysa általában benignus, de potenciálisan halálos kimenetelű is lehet az akut veseelégtelenség, illetve a kardiális szövődmények (szív-megállás) kialakulása miatt (3. táblázat).

A rhabdomiolízissel szemben a *neuroleptikus malignus szindróma* (NMS) antipszichotikumok szedése mellett kialakuló életveszélyes állapot. Patomechanizmusának lényege a központi idegrendszer dopamin blokádjának. Legfőbb tünetei a tudatzavar, a hipertermia, az izomrigiditás és az extrém magas CK aktivitás. Prognóza rossz, lefolyása gyakran malignus, szövődménye a kóma, vagy akár halál is lehet (3. táblázat).

Ismert jelenség, hogy AP szedés mellett nemcsak NMS, hanem gyakrabban RML is jelentkezhet, és az AP-ok NMS kialakulása nélkül is okozhatnak RML-t, illetve CK érték emelkedést (3). Számos esettanulmány mind az első-generációs (FGA), típusos (például haloperidol, fluphenazine, thioridazine), mind a második generációs (SGA), atípusos (például clozapin, olanzapin, risperidon, quetiapin, ziprazidon) antipszichotikumok esetében leírta RML kialakulását (4, 5, 6, 7, 8, 9). Pontos, gyakoriságra vonatkozó adatok nem állnak rendelkezésre, de úgy tűnik, gyakrabban jelentkezik a nagyobb szerotonin receptor affinitással rendelkező AP-ok (clozapin, olanzapin) esetében. A lefolyás a közötti esetek legnagyobb részében jóindulatú volt.

Ahogy azt már említettük RML vagy NMS-szerű állapot nemcsak AP-ok, de ritkán AD-k, például SSRI-k szedése mellett is előfordulhat. Továbbá, főleg az SSRI-k szedéséhez köthető – a későbbiekben részletezett – szerotonin szindróma (SS) ritka kialakulását pedig egyes AP-ok (főleg SGA) szedése mellett is leírták (10). Mivel ezeket a különböző hatástani csoportba tartozó gyógyszereket gyakran együtt alkalmazzuk a klinikai gyakorlat során, ezért a fenti szindrómák kialakulásának lehetőségére kiemelt figyelmet kell fordítani, különösen a gyógyszerkombinációk alkalmazásakor.

### 3. táblázat

A neuroleptikus malignus szindróma és a rhabdomiolízis elkülönítése

	NMS	RML
<b>Terminológia</b>	Neuroleptikus malignus szindróma	Rhabdomiolízis
<b>Etiológia</b>	Antipszichotikumok (típusos, atípusos)	Gyógyszer indukálta (AP, egyéb), egyéb
<b>Patogenezis</b>	Centrális dopaminerg blokádnak a KIR-ben	Perifériás szerotonerg blokádnak az izmokban
<b>Klinikai jellemzők</b>		
<b>Fő tünetek</b>	Tudatzavar, izomrigiditás	Izomfájdalom, fáradtság, myoglobinuria
<b>Vegetatív idegrendszer</b>	P-RR emelkedés, izzadás, nyálfolyás	Stabil
<b>CK szint</b>	Extrém magas	Magas (néha extrémén)
<b>Izom tünetek</b>	Rigiditás, tremor, disztónia, nyelészavar	Fájdalom, fáradtság, gyengeség
<b>Testhőmérséklet</b>	Hipertermia	Hőemelkedés
<b>Tudatállapot</b>	Konfúzió, kóma	Megtartott
<b>Magatartás</b>	Zavartság, agitáció	Levertség
<b>Egyéb</b>	Inkontinencia, leukocitózis, mutizmus	Influenza-szerű tünetek
<b>Szövődmények</b>	Kóma, halál (10-30%)	Acut veseelégtelenség (15-33%), kardiális
<b>Prognózis</b>	Malignus	Benignus
<b>Terápia</b>	Intenzív osztályos (hűtés, gyógyszeres)	Tüneti (forszírozott diurézis)

A fentiek ellenére viszonylag kevés megbízható adattal rendelkezünk, így továbbra is megválaszolásra vár az a fontos kérdés, hogy vajon a két kórkép (a NMS és a RML) egy spektrum mentén, annak különböző pontjain helyezkedik-e el, így esetleg a RML a NMS abortív formájának tekinthető-e. Vagy pedig két külön entitásról van szó, eltérő etiológiával, patogenezissel és lefolyással, így két különálló szindrómáról beszélhetünk. A két kórkép részletes összehasonlítását a 3. számú táblázat mutatja be.

Bár nem jár CK emelkedéssel, azonban a részleges tünettani hasonlóság és a szerotonin patomechanizmusban betöltött szerepe miatt érdemes részletesebben is megemlíteni a *szerotonin szindrómát* (SS) (4. táblázat). A SS szerotonerg ágensek szedése mellett kialakuló szövődmény, mely leggyakrabban pszichés tünetekkel, vegetatív instabilitással és hiperreflexiával jár (10). Emellett tremor, fokozott izomtónus, mioklonusok jellemzik, és jellegzetes, hogy a neuromuskuláris tünetek az alsó végtagokban kifejezettebbek. A kórkép patomechanizmusának alapja az agytörzsi és gerincvelői szerotonin receptorok fokozott stimulációja. Leggyakoribb oka a szerotonerg gyógyszerek (SSRI, TCA, MAOI) együttes alkalmazása, de monoterápia során, vagy antipszichotikumok, illegális szerek (amfetaminok, hallucinogén ágensek) és növé-

nyi alkaloidák (ergotaminok, orbáncfű) szedése során is előfordulhat (10). Prognózisa változó, az enyhe, diagnosztizálatlan esetektől kezdve a veseelégtelenségen, a disszeminált intravaszkuláris koagulopátián (DIC), a görcsrosszulléteken át a halálos szövődmény is előfordulhat. Kezelése általában tüneti, emellett a benzodiazepinek és a ciproheptadin, mint 5-HT<sub>2A</sub> antagonisták alkalmazása javasolható (4. táblázat).

### 3.2. A rhabdomyolízis kialakulásának patomechanizmusa

A RML kialakulásának pontos celluláris patomechanizmusa ismeretlen. Három fő elmélet létezik a jelenség magyarázatára. Az első az ioncsatornák permeabilitási zavarát, a második ozmoláris zavart, a harmadik, pedig a szerotonin funkció elsődleges zavarát feltételezi (4).

Az AP-ok – elsősorban az izomszövetekben – megváltoztatják (növelik) a sejtmembrán permeabilitását részben a citokróm P<sub>450</sub> proteinekkel való interakción és a kalmodulin csatornák gátlásán keresztül, így miocyták nekrozist idézhetnek elő (4, 5). Az ioncsatorna permeabilitási zavarok egyrészt érinthetik a Na-Ca csatornát (csökkent kémiai gradiens a Na ionok számára → Ca intracelluláris felszaporodása → proteáz

#### 4. táblázat

A szerotonin szindróma és a rhabdomyolízis elkülönítése

	SS	RML
<b>Terminológia</b>	Szerotonin szindróma	Rhabdomyolízis
<b>Etiológia</b>	Szerotonerg szerek (AD, egyéb)	Gyógyszer indukálta (AP, egyéb), egyéb
<b>Patogenezis</b>	Szerotonerg stimuláció az agytörzsben	Perifériás szerotonerg blokádn az izmokban
<b>Klinikai jellemzők</b>		
<b>Fő tünetek</b>	Izgatottság, hiperreflexia, vegetatív	Izomfájdalom, fáradtság, myoglobinuria
<b>Vegetatív idegrendszer</b>	Instabil (P-RR emelkedés, izzadás, midriázis)	Stabil
<b>CK szint</b>	Normál	Magas (néha extrémén)
<b>Izom tünetek</b>	Hiperreflexia, mioklonus, tremor	Fájdalom, fáradtság, gyengeség
<b>Testhőmérséklet</b>	Láz	Hőemelkedés
<b>Tudatállapot</b>	Konfúzió	Megtartott
<b>Magatartás</b>	Izgatottság, agitáció	Levertség
<b>Egyéb</b>	Hasmenés, inkoordináció, reszketés	Influenza-szerű tünetek
<b>Szövődmények</b>	Veseelégtelenség, DIC, halál	Akut veseelégtelenség (15-33%), kardiális
<b>Prognózis</b>	Általában benignus	Benignus
<b>Terápia</b>	Tüneti, gyógyszeres (ciproheptadin, BZD)	Tüneti (forszírozott diurézis)

és lipáz aktivitás fokozódás → sejtsejtésés), vagy a Ca-függő K csatornát (membrán hiperpolarizációért és következményes refrakter stádiumért felelős). Így, az utóbbi károsodása következtében nem alakul ki megfelelő refrakter stádium, kimerül az izom, végül sejtsejtésés következhet be.

Az ozmoláris elmélet a sejtterefogat gyors megváltozását, a túl gyors, vagy hiperozmoláris oldattal történő ozmotikus korrekció etiológiai szerepét emeli ki. A szerotonin hipotézis alapján a szerotonin mediáló szerepet tölthet be a fenti folyamatok kialakulásában. Patkánykísérletekben a szerotonin direkt toxikus hatásának is bizonyult a vázizomszövetekre (6), illetve embereken megfigyelték, hogy a potens 5-HT<sub>2A</sub> antagonistá hatású gyógyszerek is okozhatnak izomkárosodást, illetve RML-t (7, 8).

Összefoglalva megállapítható, hogy a RML hátterében szerotonin diszfunkció, valamint a sejtmembrán permeabilitási zavara állhat, mely defektus talaján az AP szedés, illetve a metabolikus változások RML-t képesek indukálni.

Érdekes klinikai megfigyelés, hogy míg a FGA-k főként a centrális dopaminerg blokádon keresztül fejtik ki hatásukat, így gyakrabban okoznak NMS-t, addig a SGA-k erősen blokkolják a különböző szerotonin (5-HT) receptorokat is, gyakrabban okozva RML-t, illetve CK emelkedést (11).

### **3.3. Rhabdomyolízis, szkizofrénia, alkoholfogyasztás**

*Meltzer* már körülbelül 30 évvel ezelőtt megfigyelte, hogy egyes akut, hospitalizált *szkizofrén* pácienseknél magasabb CK aktivitás volt detektálható (3). Az esetek egy részében ez az emelkedés nem volt magyarázható olyan nem-specifikus tényezőkkel, mint a fokozott fizikai aktivitás, vagy a fizikai trauma. Megfigyelte, hogy azoknak a betegeknek, akiknél magasabb CK aktivitás volt észlelhető az akut szakban, súlyosabb pszichopatológiai tünetek voltak, és a betegség krónikus fázisában is magasabb volt a CK aktivitásuk, mint akiknél alacsonyabb volt a CK szint az akut periódusban. *Meltzer* ebből ar-

ra következtetett, hogy a CK aktivitás valamilyen módon összefügghet a szkizofrénia, illetve a pszichotikus állapotok súlyosságával (3). Ezen teória további, részletesebb vizsgálata szükséges a jövőben.

Az *alkoholfogyasztáshoz* kapcsolódó RML az irodalmi adatok alapján leggyakrabban akut intoxikációhoz köthető, amikor szedáció, immobilizált állapot, vagy alkohol intoxikáció okozta tudatzavar is jelen van (1, 2). Mindezek, valamint az izomkompresszió és a következményes izom ischémia felerősítik az alkohol rövid távú direkt miotoxicitását. A hosszabb távú alkoholfogyasztás pedig az elektrolit abnormalitásokon, az elégtelen táplálkozáson, és a perifériás neuropátián keresztül vezethet RML kialakulásához (2).

### **3.4. Terápia, prevenció**

Bár a RML az esetek döntő többségében benignus lefolyású és spontán javul, azonban a terápia és a prevenció a szövődmények megelőzése szempontjából elsődleges. Magas szérumszint (körülbelül 1000–5000 U/l értékig) észlelése esetén akut *tüneti kezelésként* bő hidráció, súlyosabb esetekben (CK érték 5000–15000 U/l között) forszírozott diurézis (a vizeletmennyiség 300 ml/h körüli tartásával), extrém mértékű CK felszaporodás (körülbelül 20000 U/l érték felett) esetén pedig hemodialízis válhat szükségessé az akut veseelégtelenség megelőzése céljából.

Ezek mellett a CK érték és a lehetséges szövődmények rendszeres *monitorozása* szükséges. CK érték kontroll ideális esetben 48 órás ágynyugalom biztosítása után javasolt, de ez gyakran nehézségekbe ütközik, kiváltképp a sürgősségi pszichiátriai osztályos ellátásban. A gyakorlatban így sok esetben naponta, nem ágynyugalomban lévő betegnél végezzük a kontrollvizsgálatokat. A CK érték monitorozása mellett a vizeletmennyiség, a vesefunkciós értékek (karbamid, kreatinin), a vizelet vizsgálatának (mioglobulinuria), a vitális paraméterek (pulzus, vérnyomás, testhőmérséklet) és az elektrokardiogram (EKG) rendszeres ellenőrzése szükséges. A hirtelen kialakuló hipertermia a NMS ki-

fejlődésének lehetőségét veti fel, így ennek nyomán követése fokozott figyelmet igényel.

*Oki terápia* a tüneti kezelés alatt megkezdett kivizsgálás eredményétől és a CK érték nagyságától függ. Bizonyos esetekben neurológiai, vagy belgyógyászati kivizsgálás és kezelés jön szóba (1. ábra). A páciens állapotának súlyosbodása, vagy NMS kialakulása, de még gyanúja esetén is intenzív terápiás ellátás szükséges. Eközben, az egyéb lehetséges okok feltérképezése és kiiktatása javasolt, például a feltételezett kiváltó gyógyszer elhagyása, az esetleges korábbi fizikai trauma felderítése és a további sérülések megelőzése (fizikai rögzítés kerülése, intramuszkuláris injekciók helyett intravénás vagy orális gyógyszerelés alkalmazása, a pszichomotoros nyugtalanság mielőbbi megszüntetése).

A terápiás beavatkozások mellett kiemelt jelentőségűek a *prevenációs szempontok*. Egyrészt fontos a szövődmények kialakulásának elkerülése, másrészt lényeges magának a CK emelkedésnek a megelőzése is. Általánosságban fontos a rizikócsökkentés, a korai felismerés, az alkalmazott AP mielőbbi elhagyása, illetve a szövődmények monitorozása. Gyakorlati szempontból pontos anamnézis-felvétel szükséges, különösen a gyógyszerérzékenység, vagy a mellékhatások vonatkozásában, hiszen ha korábban előfordult CK emelkedés, RML, vagy NMS, az adott gyógyszer újbóli beállítása nem javasolt (12). Emellett a fizikai rögzítés alapvető szabályainak figyelembevétele szükséges, így a kíméletes technika, a gondos, rendszeres ellenőrzés, illetve annak biztosítása, hogy a rögzítés csak a legszükségesebb ideig tartson. Lényeges továbbá az adekvát, körültekintő kémiai kontroll biztosítása nyugtalan beteg esetén, a gyógyszerválasztás megfontolása, a gyógyszeradagolás formája (lehetőség szerint intramuszkuláris alkalmazás helyett

orális adagolás oldat, vagy szájban oldódó tabletta formájában), dózisa és gyakorisága.

A 1. számú ábrán bemutatott algoritmus segít a klinikusoknak a sürgősségi pszichiátriai ellátás során a magas szérums CK aktivitás differenciáldiagnosztikájában, kivizsgálásában és ellátásának megszervezésében (13).

181

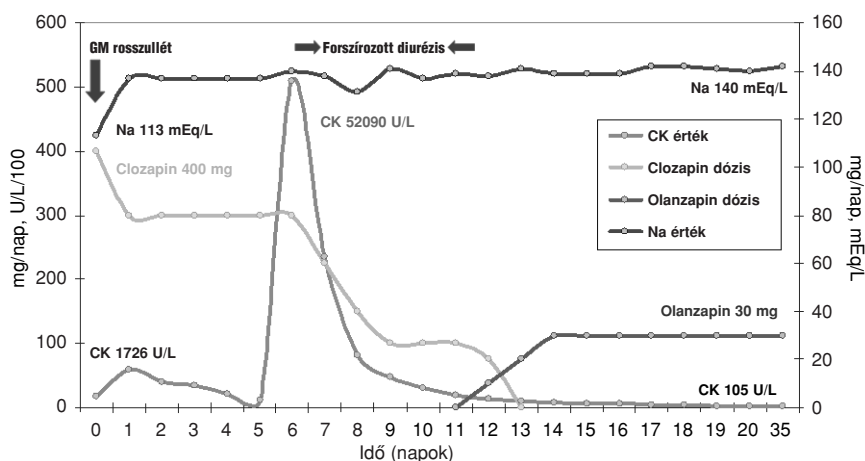
### 3.5. Esetbemutatók

#### 3.5.1. Rhabdomyolízis kialakulása antipszichotikum szedése mellett (2. ábra)

- Egy 46 éves paranoid szkizofrén férfibeteg bizonytalan eredetű eszméletvesztést követően, negatív eredménnyel járó neurológiai vizsgálatot követően, negativisztikus tünetek miatt került felvételre a pszichiátriai osztályra.
- Kezelése ötödik napján általános gyengeséget, lábikra görcsöt és fájdalmat, illetve extrém magas szérums CK értéket (CK: 52090 U/l) észleltünk alacsony CK-MB frakció mellett (CK-MB: 0,7%).
- A magas CK érték háttérben felmerült a grand mal (GM) típusú konvulzió (amit a hiponatrémia, vagy a clozapin válthatott ki), a hiponatrémia gyors, hiperozmoláris folyadékkal történő korrekciójának, valamint a direkt clozapin indukálta RML, illetve NMS kialakulásának lehetősége (5. táblázat).
- Az állapotot clozapin szedés mellett kialakuló RML-nek tartottuk, mely clozapin indukálta

#### 2. ábra

A főbb laboratóriumi értékek (CK, Na értékek) és a terápiás beavatkozások (pszichotrop medikáció, forszírozott diurézis) változása a kórlefolyás során a 3.5.1. számú esetünkben





- polidipsziás eredetű vízintoxikáció és következményes hiponatrémia, illetve korrekciójának következményeként jött létre (5. táblázat).
- Mivel rigor, hipertermia, tudatzavar nem társult a tünetekhez a NMS lehetősége kizárható volt.
  - A kórkép lefolyása benignus volt, a clozapin fokozatos elhagyása és forszírozott diurézis mellett a CK érték néhány nap alatt normalizálódott, szomatikus szövődmény (veseelégtelenség, egyéb szervi elégtelenség) nem alakult ki, a páciens pszichés és szomatikus állapota kompenzálttá vált a clozapin elhagyása és olanzapin beállítása mellett (2. ábra) (12).

### 3.5.2. Delírium szindrómához társuló kreatin-kináz emelkedés

- Egy 61 éves nőbeteg GM típusú rosszullétet követően zavart tudattal, elesett szomatikus állapotban került felvételre a belgyógyászati osztályra hányás, tenziókiugrás miatt.
- Felvételét követően kifejezett nyugtalansággal járó delíriózus tudatzavar alakult ki, emiatt haloperidolt és tiapridot kapott, végtagjait rögzíteni kellett, mely mellett nyugtalansága csökkent, de kifejezett izomrigiditás jelentkezett.
- Anamnézisében rendszeres és nagy mennyiségű meprobamát és benzodiazepin függőség szerepelt, kiderült, hogy ezeket a bekerülést megelőzően hirtelen elhagyta. Ennek alapján nyugtatófüggőség és megvonási delírium kórisme megállapítása történt és pszichiátriai osztályra helyezték át.
- Ezt követően lázassá vált, tudata továbbra is delíriózus volt, izomrigiditás jellemezte, az elvégzett laborvizsgálatok a CK érték jelentős emelkedését mutatták (CK: 4415 U/l, CK-MB: 0,8%), emellett leukocitózis, hyperbilirubinémia és a májfunkciók emelkedése volt észlelhető. Fentiek miatt a NMS és a meningitisz gyanúja is felmerült, ezeket azonban a neurológiai konzílium és a lumbálpunkció nem erő-

## 5. táblázat

A rhabdomyolízis kialakulásának folyamatmodellje, patogeneze és a differenciáldiagnosztikai lehetőségek a 3.5.1. számú eset alapján

- Pszichiátriai betegség (jelen esetben paranoid szkizofrénia)
- Polidipszia (súlyos, nagy pszichiátriai kórképek 6-20%-ban jelen van)
  - Pszichogén eredetű, vagy
  - Clozapin indukálta polidipszia lehetett
- Víz intoxikáció (polidipszia következményeként jött létre)
- Következményes hiponatrémia (melynek szövődménye a 3K: konfúzió, konvulzió, kóma)
- GM típusú rosszullét (vagy egyéb szövődmény), melynek oka lehetett:
  - Clozapin indukálta (polidipszia és hiponatrémia miatt)
  - Pszichogén polidipszia indukálta hiponatrémia
  - Clozapin indukálta GM rosszullét (görcsküszöb csökkentésén keresztül)
  - Epilepszia betegség (nem volt az anamnézisben)
  - Központi idegrendszeri organikus károsodás (a neurológiai konzílium, az EEG, a CT kizárta)
- Hiponatrémia korrekciója (gyorsan, hiperozmoláris oldattal történt)
- Magas CK, melynek oka lehet:
  - Miopátia
  - GM rosszullét következménye
  - Hiponatrémia korrekciója (gyors, hiperozmoláris) esetén kialakuló szövődmények:
    - Neurológia szövődmények: centrális pontin mielinolízis, agyidegbénulások, kóma, halál
    - Nem-neurológiai: rhabdomyolízis
- Clozapin indukálta RML (ozmotikus zavar, membrán-ioncsatorna permeabilitás zavar, szerotonin diszfunkció)
- NMS részjelensége is lehetett volna
  - pro: izomfájdalom, zavartság, szubfebrilitás, CK emelkedés
  - kontra: nem volt markáns izomrigiditás, tudatzavar és hipertermia
- RML kifejlődése



sítették meg. A következő napon a CK tovább emelkedett (14143 U/l), majd csökkenni kezdett (9760 – 3794 U/l), a többi laborparaméter szintén normalizálódott.

- A páciens a tudatzavara, illetve a delíriózus tünetei miatt clonazepam, karbamazepin, quetiapin medikációban részesült parenterális folyadékpótlás mellett. Tudatzavara másnapra megszűnt, rigoros tónusfokozódása oldódott, testhőmérséklete normalizálódott. A tudatzavar nem az NMS részjelenségének, hanem a benzodiazepin megvonásnak volt tulajdonítható.
- A fentiek alapján az izomrigiditás és a CK emelkedés hátterében felmerült a haloperidol mellékhatás, illetve a fizikai rögzítés, pszichomotoros nyugtalanság szerepe is. Mivel a RML benignitására csak a lefolyás – a tünetek gyors megszűnése – utalt, ezért a differenciáldiagnózisban kiemelt figyelmet kellett fordítani egyéb, veszélyes és azonnali terápiás beavatkozást igénylő kórképek (mint a meningitisz vagy a NMS) kizárására is.

### 3.5.3. Antipszichotikum intoxikációt követő kreatin-kináz emelkedés

- Egy 32 éves szkizofrén férfibeteget lázas, komatózus állapotban szállítottak az intenzív osztályra, légzésdepresszió miatt intubációs lélegeztetésre szorult.
- A laboratóriumi vizsgálatok felvételekor hypoglikémiát, leukocitózist, emelkedett CK értéket (CK: 1183 U/l, CK-MB: 2%) mutattak. A hipnoid tudatzavar hátterében központi idegrendszeri gyulladás és térfoglaló folyamat kizárható volt, a liquor és a koponya CT-vizsgálat negatív volt, az EEG-vizsgálat epilepsziás működészavart nem igazolt.
- A CK értékek tovább emelkedtek (1914–1928–2517 U/l). A heteroanamnézis alapján a tünetek hátterében gyógyszerintoxikáció (olanzapin, risperidon) gyanúja merült fel (ezt később a páciens is megerősítette), emiatt forszirozott diurézist alkalmaztunk, ennek hatására másnapra tudatállapota javult, viszont delíriózus tünetek alakultak ki.
- A forszirozott diurézis hatására a harmadik napon tudata feltisztult, részletesen beszámolt

az öngyilkossági szándékkal történt gyógyszerbevitelről és az ezt megelőző depresszív tüneteiről. Kezelésének negyedik napján a kóros laborértékek normalizálódtak, a CK érték jelentősen csökkent (486 U/l).

- Esetünk azt illusztrálja, hogy az antipszichotikum intoxikáció következtében szintén kialakulhat markáns CK emelkedés, ilyenkor a diagnózisalkotás során kiemelt fontosságú a neuroleptikus malignus szindróma kizárása.

## 4. Megbeszélés

Pszichiátriai osztályos kezelés alatt álló pácienseknél észlelt magas szérumban CK érték esetén a legfontosabb etiológiai tényezők (gyógyszerek, alkohol, fizikai okok, kardiális eredet) és differenciáldiagnosztikai szempontok (NMS, RML, AMI) alapos átgondolása szükséges (1. táblázat, 1. ábra) (9, 13).

Antipszichotikum beállításakor panaszmentes páciensekben rutinszerű CK érték mérés nem szükséges, de izompanaszok (izomfájdalom, izomgörcsök, izomrigiditás) esetén a CK érték vizsgálata és monitorozása javasolt.

Mivel az esetek egy részében a CK emelkedés és a RML rekurrens, így az adott gyógyszer mielőbbi elhagyása javasolt. Másik gyógyszerre (antipszichotikumra) való váltás csökkenti a kórkép újbóli kialakulásának valószínűségét (12). Magas CK érték esetén tünetileg mielőbbi forszirozott diurézis ajánlott a szövődmények (veseelégtelenség) megelőzése céljából. Amennyiben a páciens tünetei neuroleptikus malignus szindrómára utalnak, illetve annak alapos gyanúja esetén is, intenzív osztályos kezelés szükséges.

A sürgősségi pszichiátriai ellátásban gyakran észlelünk emelkedett CK értéket, ennek hátterében szerteágazó okok szerepelhetnek. Ezek között külön említést érdemel a benignus lefolyású rhabdomyolízis, mely komoly differenciáldiagnosztikai jelentőségű, hiszen a magas CK érték és a társuló nem-specifikus tünetek potenciálisan életveszélyes kórállapot kialakulását is jelezhetik. A tüneti kezeléssel túl elengedhetetlen a szimptomák pontos felmérése és követése,

valamint etiológiai hátterének részletes tisztázása, továbbá figyelmet kell fordítani a lehetséges szövődmények gondos monitorozására, korai felismerésére és kezelésére is. Tapasztalataink a prevenció jelentőségére hívják fel a figyel-

met, hiszen csak így kerülhetők el azok a súlyos klinikai következmények, melyek nem csak a páciens gyógyulását hátráltatják, de akár életét is veszélyeztethetik.

### Irodalom

1. MELLI G, CHAUDHRY V, CORNBLATH DR. Rhabdomyolysis: an evaluation of 475 hospitalized patients. *Medicine (Baltimore)* 2005;84:377–385.
2. QIU LL, NALIN P, HUFFMAN Q, SNEED JB, RENSHAW S, HARTMAN SW. Nontraumatic rhabdomyolysis with long-term alcohol intoxication. *J Am Board Fam Pract* 2004;17(1):54–58.
3. MELTZER HY. Serum creatine phosphokinase in schizophrenia. *Am J Psychiatry* 1976;133(2):192–197.
4. WICKI J, RUTSCHMANN O, BURRI H, VECCHIETTI G, DESMULES J. Rhabdomyolysis after correction of hyponatremia due to psychogenic polydipsia possibly complicated by clozapine. *Ann Pharmacother* 1998;32:892–895.
5. ZAIDI AN. Rhabdomyolysis after correction of hyponatremia in psychogenic polydipsia possibly complicated by ziprasidone. *Ann Pharmacother* 2005;39:1726–1730.
6. MELTZER HY. Skeletal muscle necrosis following membrane-active drugs plus serotonin. *J Neurol Sci* 1976;28:41–56.
7. BAUMGART U, SCHMID R, SPIEBL H. Olanzapine-induced acute rhabdomyolysis. A case report. *Pharmacopsychiatry* 2005;38:36–37.
8. MELTZER HY, COLA PA, PARSIA M. Marked elevations of serum creatine kinase activity associated with antipsychotic drug treatment. *Neuropsychopharmacol* 1996;15:395–405.
9. SCHOSER BGH, WITT TN. Differential diagnosis of serum creatine kinase elevation. In: Danek A, editor. *Neuroacanthocytosis Syndromes*. Springer; Netherlands, 2004.
10. GANETSKY M, BRUSH DE. Serotonin syndrome – What have we learned? *Clinical Pediatric Emergency Medicine* 2005;6:103–108.
11. MELKERSSON K. Serum creatine kinase levels in chronic psychosis patients – a comparison between atypical and conventional antipsychotics. *Progress Neuro-Psychopharmacol Biol Psychiatry* 2006;30:1277–1282.
12. TENYI T, VOROS V. Successful switch to olanzapine after rhabdomyolysis caused by water intoxication and clozapine use. *Pharmacopsychiatry* 2006;39:157–158.
13. VOROS V, OSVATH P, FEKETE S, TENYI T. Elevated serum creatine kinase levels in psychiatric practice: Differential diagnosis and clinical significance – A brief, practical guideline for clinicians. *Int J Psychiatry Clin Practice* 2008;12(2):147–150.